

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOPATOLOGÍA**

**PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR
FRECUENCIA CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA
(1954 – 2009)**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
RETROSPECTIVO, TRANSVERSAL Y DESCRIPTIVO**



**PRESENTADO POR: DRA. MARÍA GUADALUPE OLGUÍN GARCÍA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA**

DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

**DIRECTORA DE TESIS: DRA. GISELA NAVARRETE FRANCO
DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Pénfigo crónico benigno familiar
(Enfermedad de Hailey-Hailey)
frecuencia Centro Dermatológico Pascua (1954 – 2009)
Dra. María Guadalupe Olguín García

Vo. Bo.

Dra. Gisela Navarrete Franco
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatopatología

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación

Por la gracia de la vida

A Dios nuestro Señor

No ha sido fácil.....

Con todo mi cariño

A mi esposo Dr. Salvador Villaseñor

Por todo el tiempo robado

A la razón de mi existencia mis hijos

Salvador, Alejandro y Adolfo

A ti papá que te siento cada día

Motivando cada uno de mis pasos,

Cuánto te extraño

Un poco de mi vida

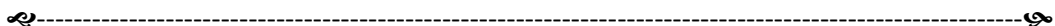
Para agradecerte mamá,

Que estés conmigo

Por el orgullo de ser quien fuiste

Por todo lo que quedó pendiente....

Tío Memo



INDICE

- Índice.....1

PRIMERA PARTE

- Introducción.....2

SEGUNDA PARTE

- Planteamiento de Problema.....18
- Justificación.....18
- Objetivo General.....19
- Diseño, material y método.....19
- Definición de Variables.....21
- Análisis Estadístico24
- Financiamiento y aspectos éticos.....25

TERCERA PARTE

- Resultados26
- Discusión y conclusiones.....37
- Bibliografía38

PENFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Historia y Sinonimia.

El pénfigo crónico benigno familiar (PCBF) es una genodermatosis ampollosa, autosómica dominante, que afecta principalmente los pliegues, de evolución crónica y por brotes.

Henri Gougerot describió junto con **Allée** en el año de 1933¹ a un niño de 4 años de edad que presentaba ampollas pruriginosas, las cuales contenían un fluido claro; el padre del niño quien contaba con 38 años de edad, refirió haber presentado el mismo tipo de lesiones, por lo que se planteó que se trataba de epidermolisis bulosa hereditaria de Brocq-Dühring; en estos dos casos no se realizó estudio histológico.



En 1938 durante el encuentro de la Sociedad de Dermatología del suroeste, el Dr. **Richard Allyson** presentó a un hombre de 50 años con lesiones ampollosas cerca de la axila, pliegues, ingles y cuerpo que había desarrollado en forma periódica durante 20 años, éste paciente tenía un hermano de 30 años de edad que había presentado unas lesiones similares.²

En marzo de 1939, **Pels y Goodman**³ publican un artículo denominado “Criterios para el diagnóstico histológico de la queratosis folicular”, en donde describen una entidad ampollosa a la que denominaron enfermedad de Darier vesiculosa.

En Abril de 1939⁴, los hermanos **William Howard Hailey y Hugh Edward Hailey**, originarios de Hartwell Georgia y dermatólogos en la Escuela de Medicina de la Universidad de Atlanta, realizan la primera comunicación del PCBF, al describir

lesiones crónicas en el cuello de dos hermanos, uno de 35 y el otro de 38 años de edad. Estas lesiones se parecían



clínicamente a las del impétigo vulgar, pero además en los bordes de las mismas se presentaba el signo de Nikolsky. Los



hermanos Hailey habían leído la descripción de Allyson y encontraron que todos los pacientes descritos tenían familiares con el mismo problema, así que describieron las características y evolución en 21 pacientes de 4 generaciones en las familias de los afectados

También durante 1939, **Ayres** y **Anderson** describen a cinco pacientes con la enfermedad, pero por su semejanza con la dermatitis repens, la llamaron dermatitis herpetiforme repens recurrens y la consideraron una nueva entidad dermatológica.⁵

Posteriormente **Becker** y **Obermayeren** en 1940, le denominan disqueratosis bulosa hereditaria al realizar la descripción de una familia con 27 miembros afectados en tres generaciones.⁶

Franks y **Traub** en 1941, comunican dos casos de una enfermedad a la que le asignan el nombre de dermatosis bulosa crónica familiar y sugieren se reconozca como una nueva entidad.⁷

En 1942 **Franck** y **Rein** comunican tres casos y le llaman dermatosis disqueratoide.⁸

Pinkus y **Epstein** presentan un caso en 1946 y son los primeros que mencionan los cambios histopatológicos y la llaman acantolisis crónica recurrente.⁹

En 1950, **Gougerot**¹⁰ escribe un boletín a la Sociedad Francesa de Dermatología, en donde pide que se reconozca que fue el primero en realizar la descripción del PCBF; por este hecho en Francia se reconoce como enfermedad de Gougerot-Hailey-Hailey.¹¹

Degos en 1953, clasifica la enfermedad clínicamente en el tipo Gougerot y el tipo Hailey-Hailey.

En 1962, **Palmer** y **Perry** realizan un estudio completo de la enfermedad al revisar 23 pacientes de la Clínica Mayo.¹²

En 1994 mediante análisis de ligamiento, **Ikeda** localizó el locus para la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 3, entre los marcadores microsatélite D3S1589 y D3S1316.¹³

Bernhard realizó en 1995 un análisis de ligamiento de la misma región a mayor resolución, localizando la región entre los marcadores microsatélite D3S1589 y D3S1290, en 3q21-q24.¹⁴

En 2006 **Szigeti**, caracteriza la arquitectura del gen, y se le denomina ATP2C1 (ATPasa transportadora de calcio tipo 2C).¹⁵

Epidemiología

No se conoce la prevalencia exacta sobre la enfermedad de Hailey-Hailey. No hay predominio de raza y afecta a ambos sexos por igual.¹⁶ Sin embargo en un estudio realizado en Túnez predominó el sexo femenino.¹⁷

La edad de inicio y la expresividad varían de forma considerable entre los miembros afectados de una familia.¹⁸ La enfermedad no se manifiesta antes de la pubertad y la edad de inicio es en la adolescencia o en adultos jóvenes, generalmente entre los 15 y 25 años de edad.

En el 70% de los casos hay evidencia familiar del padecimiento y puede observarse en varios miembros de una familia;¹⁹ como se demuestra en el estudio realizado por Peñaloza, donde se afectaron doce integrantes de una misma familia.

Etiopatogenia

Inicialmente se describió un defecto epidérmico, determinado genéticamente por falla en la síntesis o maduración del complejo tonofilamento-desmosoma, lo que conlleva a acantolisis de la epidermis.²⁰ Posteriormente se postuló que el defecto primario podría ser una anomalía de los desmosomas en lugar de los tonofilamentos, con microvellosidades frecuentemente ramificadas, cambios que se aludieron al transporte de membrana.²¹

Existen mutaciones en el gen que codifica la Ca^{2+} ATPasa asociada con el Golgi (ATP2C1), lo que conduce a una señalización anómala del Ca^{2+} intracelular que provoca principalmente una pérdida de adhesión celular en el estrato espinoso.²²

Este gen codifica el homólogo humano de una bomba ATP que retiene calcio en el aparato de Golgi de las levaduras. La proteína que codifica, denominada hSPCA1, pertenece a la familia de las ATPasas, las cuales están encargadas de llevar a cabo el transporte de calcio tipo fosforilación en mamíferos.²³

Mediante ensayos de expresión, se ha determinado que la *haplo-insuficiencia* es el mecanismo mediante el cual se explica la enfermedad de Hailey-Hailey, ya que la expresión del transcrito no se modifica en queratinocitos de pacientes con la enfermedad, pero sí el nivel de expresión de la proteína.^{24,25,26}

La regulación de calcio está alterada en los queratinocitos de los pacientes afectados con la enfermedad.²⁷ El aumento de calcio induce la transcripción de ATP2A2 y ATP2C1, mediante la promoción del cúmulo del factor de transcripción Sp1, el cual se une a elementos potenciadores en *cis* que se unen al promotor del gen ATP2C1, lo que provoca que aumente la cantidad de transcrito. El hecho de que disminuyan los niveles de calcio en la enfermedad, activa respuestas a proteínas no plegadas que pueden llevar a apoptosis de la célula; lo que da lugar a alteraciones en la glucosilación de proteínas y a la degradación de proteínas asociadas al retículo endoplásmico.

También se ha determinado, que el gradiente de calcio en las capas de la epidermis cambia (normalmente es menor en la capa basal y aumenta en la capa granulosa), y éste cambio es clave para la diferenciación de los queratinocitos mediante la interacción del queratinocito con el espacio extracelular a través de los receptores de calcio.²⁸

Otra consecuencia de las alteraciones en el gradiente de calcio, es la expresión anormal de receptor ATP que conlleva a defectos en la diferenciación lo que favorece la tendencia a heridas y defectos en la queratinización.²⁹ Se altera la función de barrera de la piel, ya que el gradiente epidérmico de calcio no existe debido a la incapacidad del queratinocito de almacenar calcio apropiadamente en la capa granular, lo que conduce a una deficiencia en el aumento de calcio externo y falla en los desmosomas, lo que a su vez se traduce en mayor vulnerabilidad a estímulos nocivos y acantolisis.³⁰

La función de la SPCA1 (ATPasas de la vía secretora de calcio) es promover que se mantengan los depósitos de calcio en el aparato de Golgi, a concentraciones cruciales para que se lleve a cabo el procesamiento de proteínas a través de la vía secretora.^{31,32}

Otras alteraciones en la epidermis de pacientes con enfermedad de Hailey-Hailey, son el agrupamiento aberrante de las proteínas desmoplaquina I y II, así como falta de co-localización de estas con la proteína P2Y2. También se ha reportado el aumento de citoqueratina 14 en toda la epidermis, y ausencia de citoqueratina 10 en queratinocitos suprabasales. Las alteraciones de estas citoqueratinas se relacionan con defectos en la diferenciación de los queratinocitos.

Existe además, una localización anormal de otros receptores ATP como P2Y1, P2Y2, P2X1 y P2X7. El receptor P2X7 se encuentra elevado en la membrana citoplasmática de células acantolíticas por lo que se relaciona con la apoptosis.³³

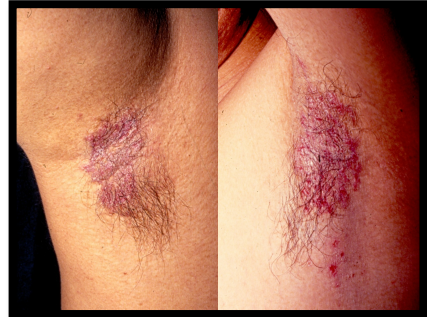
Dentro de las alteraciones en las modificaciones postraduccionales, se ha descrito la activación de la cinasa C, que causa fosforilación de desmoplaquina y disrupción de los desmosomas.

Se describen dos subtipos clínicos de la enfermedad, la segmentaria tipo 1, debida a una mutación heterocigota que causa una gravedad similar a la del fenotipo no mosaico³⁴ y la segmentaria tipo 2, debida a una pérdida somática del alelo salvaje que conduce a homocigosidad segmentaria.³⁵

Cuadro Clínico

Las lesiones iniciales se desarrollan en general durante la segunda o tercera década de la vida, pero pueden retrasarse hasta la cuarta o quinta.

La dermatosis se localiza principalmente en áreas intertriginosas, como los pliegues axilares e inguinales, las caras laterales del cuello y la región perianal. Se afecta con menos frecuencia la piel cabelluda, las fosas antecubitales y poplíteas, el tronco, la mucosa yugal y conjuntival.³⁶



En las mujeres, las regiones submamarias se afectan con mayor frecuencia que el área vulvar,³⁷ pero en esta zona usualmente puede presentarse prurito o dolor asociado.

La lesión inicial consiste en una vesícula o ampolla flácida de contenido seroso, que aparece sobre una piel normal o eritematosa; éstas tienden a romperse con facilidad por lo que a menudo pasan inadvertidas y tienen la característica de ser recurrentes.

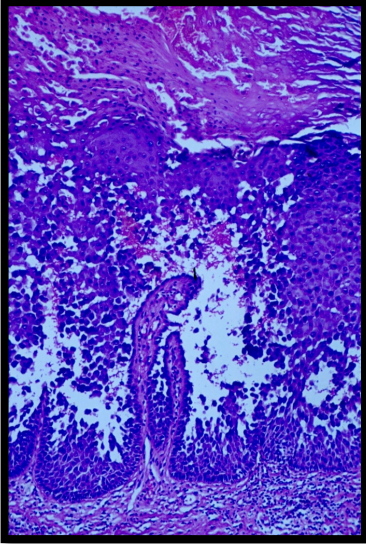




Las ampollas originan erosiones, maceración y costras que tienden a extenderse periféricamente hasta producir un borde circinado; se pueden observar en un examen cuidadoso la presencia de pequeñas vesículas.³⁸ El signo de Nikolski es positivo en la vecindad de las lesiones y se pueden presentar adenomegalias regionales.³⁹

A la exploración de los anexos se pueden observar bandas blancas longitudinales asintomáticas en las uñas de la manos, no se aprecian alteraciones en la superficie de éstas, pero sí se han observado hemorragias en astilla.⁴⁰

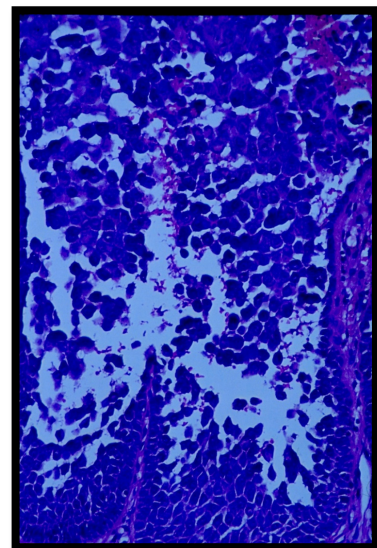
Histopatología



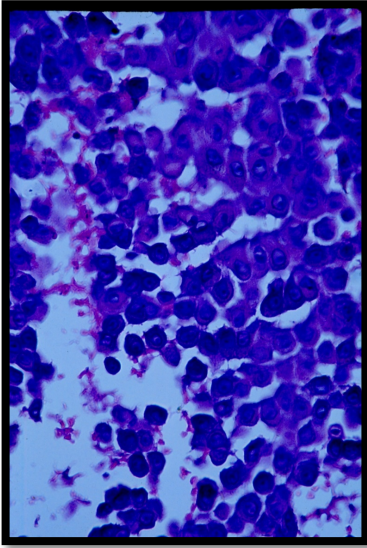
La imagen microscópica del pénfigo crónico benigno familiar es característica.⁴¹ A nivel de la capa córnea se observa hiperqueratosis con paraqueratosis focal, así como acantosis irregular con alargamiento de los procesos interpapilares.

El hallazgo histológico más importante es la acantolisis incompleta. Se forman pequeñas separaciones suprabasales conocidas como hendeduras o lagunas, posteriormente estas separaciones aumentan de tamaño y dan lugar a la formación de vesículas y ampollas intraepidérmicas.⁴² La persistencia de unos pocos puentes intercelulares que mantienen unidas a algunas células de la epidermis desprendida, dan un aspecto de “pared de ladrillos en ruinas,”^{43,44} fenómeno bastante típico de la enfermedad.

A pesar de la pérdida de los puentes intercelulares muchas células del estrato espinoso son normales y exhiben actividad mitótica. Algunas células acantolíticas son disqueratósicas, pero tienen un núcleo bien definido y preservan el citoplasma. Ocasionalmente se observan cuerpos redondos y granos como en la enfermedad de Darier.⁴⁵



En la cavidad de las ampollas se pueden observar células aisladas y agrupadas;



a menudo se aprecia hiperplasia epidérmica debida al alargamiento de los procesos interpapilares. Las papilas están cubiertas por una o varias capas de queratinocitos y pueden protruir dentro de la ampolla.

En ocasiones, hay numerosos neutrófilos en las vesículas o en la superficie de la costra paraqueratósica, donde también pueden encontrarse bacterias. La dermis muestra un infiltrado celular inflamatorio crónico, variable y superficial.

La inmunofluorescencia directa es negativa.

Ultraestructuralmente la ruptura de la adhesión celular se refleja en la disolución de los complejos desmosoma-tonofilamento, con la formación de agregados perinucleares de tonofilamento.

Los estudios de inmunohistoquímica confirman que las proteínas desmosómicas y las glicoproteínas son sintetizadas y distribuidas a lo largo de la membrana plasmática y no incluyen la epidermis.

Todas las fotografías clínicas e histológicas

son cortesía de la

Dra. Giséla Navarrete Franco

Diagnóstico Diferencial

Podemos dividir el diagnóstico diferencial en clínico e histológico; en el primer caso se encuentran:

- *Candidiasis*
- *Dermatitis por contacto*.⁴⁶
- *Liquen simple crónico*.
- *Pénfigo vulgar*
- *Enfermedad de Paget extramamaria*
- *Psoriasis invertida*⁴⁷
- *Dermatitis atópica*

En el histológico:

Enfermedad de Darier. Se puede diferenciar el PCBF de la enfermedad de Darier porque en ésta:

- a) Se advierten lagunas y/o ampollas más pequeñas
- b) La acantolisis es menos acentuada y se circunscribe a la epidermis inferior, en particular a la región suprabasal
- c) La disqueratosis con formación de cuerpos redondos y granos es mucho más obvia.

Se postulaba que el PCBF era una variedad vesicular de la enfermedad de Darier, por la supuesta simultaneidad de las dos patologías en el mismo paciente y la presencia de cuerpos redondos. No obstante, ahora se sabe que se trataba de casos de enfermedad de Darier con lesiones vesiculares o de PCBF con disqueratosis. De hecho en las familias afectadas sólo se documenta uno de los dos cuadros.⁴⁸

Pénfigo vulgar

A menudo la similitud con el pénfigo vulgar es sorprendente y algunas muestras histológicas son indistinguibles, sin embargo, la acantolisis en el pénfigo vulgar usualmente se limita a la zona suprabasal, las células acantolíticas no están tan bien preservadas de manera que la epidermis desprendida es normal, sin aspecto de “paredes de ladrillos en ruinas.”⁴⁹

Disqueratosis Acantolítica Papular de la vulva

Es de mención especial la disqueratosis acantolítica papular de la vulva; ya que clínica e histológicamente puede confundirse con el PCBF.

Se presenta como lesiones papulares de la vulva, se desarrolla principalmente sobre los labios mayores, pero se han descrito también en canal anal y pene; generalmente cursan asintomáticas, no se observan fisuras, ni vesículas; y las lesiones pueden persistir por 6 años aproximadamente. Histológicamente se observa hiperqueratosis, paraqueratosis, despegamiento suprabasal con acantolisis, lo que podría sugerir PCBF, pero existe mayor disqueratosis lo que haría pensar en enfermedad de Darier.^{50,51}

Tratamiento

El tratamiento es limitado por tratarse de una genodermatosis, pero puede dividirse en:

- a) **Explicación.** Es importante explicar al paciente que se trata de una genodermatosis y que requiere de consejo genético. De la misma manera se deben explicar los factores que la exacerban y complican.

- b) **Medidas generales.** Evitar fenómenos desencadenantes como el calor, la sudoración, etc. Se recomienda vestir ropas ligeras para evitar la fricción, la sudoración, y la humedad.

- c) **Médico.** Dependiendo de las características clínicas, se consideran como primer línea de tratamiento las lociones secantes, cremas emolientes o queratolíticos.
 - Antimicrobianos tópicos o sistémicos, se reservan cuando se agregan infecciones secundarias
 - Corticoides tópicos. Están referidos en la literatura como un tratamiento eficaz en muchos pacientes que no responden al manejo inicial,⁵² para minimizar los potenciales efectos secundarios como atrofia, estrías y telangiectasias se han utilizado los de menor potencia.
 - Corticoides intralesionales. Se menciona también que son utilizados cuando la enfermedad es refractaria.
 - Toxina botulínica.^{53,54} Como quimiodenervación de las glándulas sudoríparas.
 - Tacrolimus tópico.⁵⁵ Se ha descrito mejoría, aludiendo al mecanismo de acción de inhibir la producción de citocinas pro-inflamatorias, pero Laffitte y Panizzon describen que realmente no se observa mejoría.⁵⁶

- Inmunosupresores como prednisona, ciclosporina a dosis de 2.8- 5 mg/kg por día⁵⁷, metotrexato y dapsona en personas gravemente afectadas se limita a casos aislados.⁵⁸ Ciclosporina tópica,⁵⁹ tacalcitol, y aspirina.

d) Quirúrgico. El tratamiento quirúrgico puede considerarse para la enfermedad que no responde a las medidas generales ni al tratamiento tópico. Entre éstos se incluyen la escisión amplia con aplicación de injerto⁶⁰ y dermoabrasión,⁶¹

e) Medios físicos.

- Se ha descrito también vaporización de la epidermis con un láser de CO₂ de barrido o de erbio:YAG.⁶²
- Se ha observado respuesta con luz pulsada.⁶³
- Terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico por 3 hrs y luz roja 37 J cm² por 7.5 minutos.⁶⁴

Estos abordajes eliminan la epidermis enferma y los nichos de fibroblastos dérmicos hasta el nivel de la dermis media. La reepitelización aparece entre los 7 -14 días.

Evolución

Son frecuentes tanto las remisiones completas como los brotes. La evolución clínica es difícil de predecir. Algunos refieren un atenuamiento de la enfermedad a edad más avanzada, mientras que otros aseguran que no hay cambios con la edad.

Las lesiones de la entidad pueden interferir en las actividades físicas y profesionales. El olor fétido y el prurito se añaden a la angustia social de los pacientes. Dada la adhesión celular anómala en la epidermis, la fricción puede inducir nuevas lesiones. El calor y la sudoración suelen exacerbar esta enfermedad, por lo que los pacientes notan aumento de las lesiones durante los meses estivales.

Es frecuente el desarrollo de lesiones vegetantes crónicas, húmedas y en ocasiones malolientes que pueden llegar a desarrollar fisuras dolorosas. La curación de estas lesiones sucede sin cicatrización y deja en forma residual hiperpigmentación postinflamatoria.

Pronóstico.

La expectativa de vida no se encuentra alterada; la alteración de la integridad estructural de la epidermis podría predisponer a los pacientes a infecciones secundarias de tipo oncogénicos como el virus del papiloma humano; se han realizado algunas descripciones de la aparición de carcinoma epidermoide en pacientes con esta enfermedad,⁶⁵ pero se ha considerado un hecho fortuito.⁶⁶

Planteamiento del Problema.

- Se sabe que el PCBF es una genodermatosis ampollosa, poco frecuente, que por la forma de presentación y cronicidad ocasionalmente plantea problemas de diagnóstico clínico. En cambio el estudio histopatológico es muy importante ya que es el único elemento fidedigno y característico para realizar el diagnóstico. Esto nos motiva a plantearnos la siguiente pregunta:
- ¿Cuál es la frecuencia y la correlación clínico-patológica del PCBF o Enfermedad de HaileyHailey en el período comprendido de Enero de 1955 a Diciembre del 2009 (54 años) en el Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”?

Justificación

- No existen datos estadísticos y/o epidemiológicos de esta entidad.
- El Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” se considera un gran Centro de referencia de enfermedades cutáneas.
- Por tal motivo es muy importante conocer en primer lugar la frecuencia de la enfermedad en este Centro, así como la correlación clínico patológica durante los años de servicio del Laboratorio de Dermatopatología e insistir en el conocimiento del PCBF para el mejor abordaje clínico que beneficiaría a los pacientes.

Objetivo general

1. Determinar la frecuencia de PCBF del total de biopsias enviadas al laboratorio de Dermatopatología de Enero de 1955 a Diciembre del 2009.

Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes con PCBF
2. Identificar características histológicas del PCBF.
3. Determinar el porcentaje de correlación clínico-patológica.

Material y Método

Diseño

- Se realizará un estudio transversal, retrolectivo con un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, en donde se revisarán todas las solicitudes histopatológicas de biopsias enviadas al Laboratorio de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, en el período comprendido de Enero de 1955 a Diciembre del 2009 (54 años) y que tengan el diagnóstico de pénfigo crónico benigno familiar; de los cuales se recolectarán los siguientes datos: número de expediente, número de estudio histopatológico, edad, sexo, topografía, morfología, evolución y diagnóstico de envío.

Criterios de inclusión

- Casos registrados en el Laboratorio de Dermatopatología, con resultado histopatológico de PCBF, durante el período de Enero de 1955 a Diciembre de 2009 (50 años).

Criterios de exclusión

- Casos cuyo resultado histopatológico no corresponda a PCBF durante el período de estudio ya establecido.
- Reportes histopatológicos de PCBF, sin archivo de datos clínicos.

Definición de Variables

Variables de Interés

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Pénfigo crónico benigno familiar	Genodermatosis caracterizada por ampollas acantolíticas en pliegues	Localizar diagnóstico clínico e histológico en archivos del servicio de dermatopatología	Cualitativa Nominal	0. Presente 1. Ausente
Estudio histológico (biopsia)	Principal estudio dermatológico para observar las características celulares	Revisar en los registros de dermatopatología el diagnóstico histopatológico de PCBF y sus características microscópicas	Cualitativa Nominal	0. Hiper-paraqueratosis 1. Acantosis moderada 2. Papilomatosis 3. Hendeduras 4. Acantolisis incompleta 5. Infiltrado linfocitario 6. Eosinófilos 7. Vasos dilatados
Correlación clínico-patológica	Término no estadístico para establecer la relación entre las características macroscópicas con los hallazgos microscópicos en una enfermedad	Se revisarán los diagnósticos de envío de cada caso y se observará si existe relación con el diagnóstico histológico	Cualitativa Nominal	0. Presente 1. Ausente

Variables Antecedentes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional.	Escala	Unidad de medida
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Cuantitativa Continua	Años de edad
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra con base al sexo de asignación social	Cualitativa Nominal	0 Masculino 1 Femenino
Topografía	Sitio anatómico donde se encuentra la dermatosis.	Se busca la descripción en la hoja de datos.	Cualitativa Nominal	0 Axi-ingl-cuello 1 axi-ingl-cuello perine 2 cuello 3 región perineal 4 ingl-submama, abdomen 5 pcabell-cuell-axilas, perine 6 Axilas, ingles 7 Axilas 8 Cuell-axi-suma-perine-ingl
Morfología	Características clínicas de las lesiones observadas	Se busca la descripción en la hoja de datos	Cualitativa Nominal	0. Eritema, fisuras, ulceración 1. Vegetaciones 2. Eritema-escama 3. Maceración 4. Liquenificación 5. Pústulas 6. manchas

Síntoma	Referencia subjetiva de un enfermo por un cambio que reconoce como enfermedad	Se revisará en los lo referido por los pacientes	Cualitativo Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. Prurito 1. Ardor 2. Dolor 3. Asintomático
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el inicio de la dermatosis hasta a identificación de la enfermedad	Se revisarán los datos en los archivos	Cuantitativo Categórico	<ol style="list-style-type: none"> 0. 1 – 2 años 1. 3 – 4 2. 5 – 6 3. 7 – 8 4. 9 - 10
Diagnóstico de envío	Enfermedad probable determinada por el dermatólogo clínico y enviada al servicio de dermatopatología	Se revisarán los datos en los archivos	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. PCBF 1. Tiña de cuerpo 2. Pénfigo veget 3. Psoriasis 4. Pénfigo vulgar 5. Condilomas 6. Papilomatosis confluyente 7. Acantosis nígrí 8. Liquen plano 9. Corticoestropeo 10. Cromomicosis 11. Pustulosis subc 12. Hidrosadenitis 13. Enf. Bowen

Análisis estadístico.

- La descripción de la variables sociodemográficas se efectuará utilizando medidas de tendencia central y de dispersión.
- Se estimará la prevalencia para cada año respecto a la población que se atiende.
- Se realizará un descriptivo de la relación clínico-patológica.

Recursos

Humanos:

- Un Dermatopatólogo
- Un residente de Dermatopatología
- Un maestro en ciencias

Materiales:

- Libretas de Archivo del servicio de Dermatopatología
- 1 computadora
- 1 impresora
- papel, lápices, fotocopias etc.

Financiamiento:

- Los recursos propios del Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, para el estudio y análisis de los exámenes correspondientes.
- Los gastos serán absorbidos por los investigadores.

Aspectos Éticos

De acuerdo a la Ley General de Salud corresponde a un estudio sin riesgo; ya que no se hará ninguna intervención a sujetos, sólo se revisarán archivos. Tampoco tiene implicaciones, ya que una vez concluido el estudio se informará de los resultados⁶⁷.

Resultados

En un periodo de 54 años, (1955-2009) se recibieron 72,761 biopsias de piel; de las cuales 70 casos cumplieron los criterios de inclusión lo que representa el 0.96% del total estudiado. (cuadro y gráfica 1)

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Frecuencia

n=70

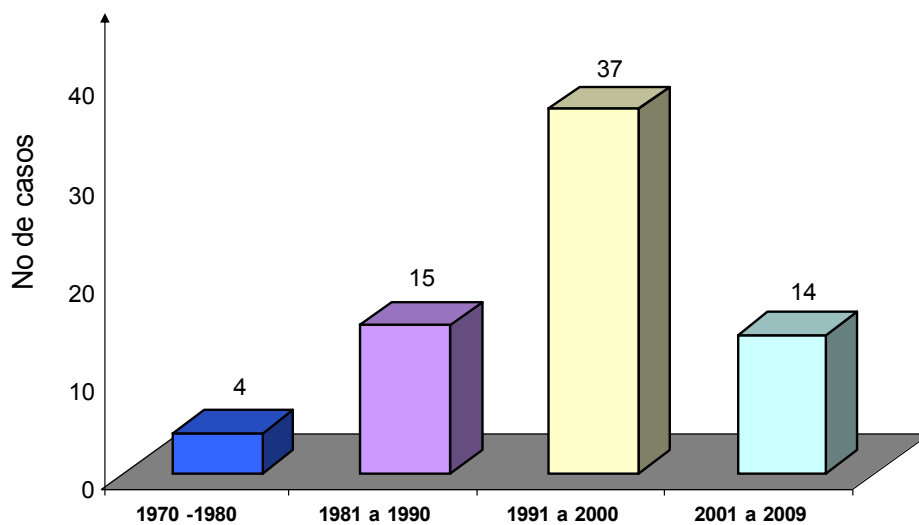
Periodo	Casos n=70	Biopsias	Incidencia X 10,000
1950 - 1960	0	408	0
1961 - 1970	0	2535	0
1971 -1980	4	7358	0.54
1981-1990	15	13255	1.13
1991 - 2000	37	25071	1.48
2001 - 2009	14	24134	0.58

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Frecuencia

n=70



Fuente: Laboratorio de Histopatología del C.D.P.

EPIDEMIOLOGÍA

En el grupo de biopsias estudiadas se encontró que el 42.71% (32 casos) correspondieron a pacientes del sexo masculino y el 54.3% (38 casos) al sexo femenino.

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Sexo

n=70

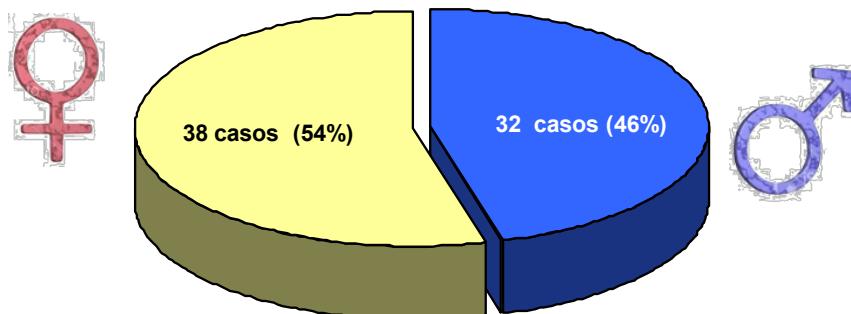
Sexo	Casos	%
Masculino	32	45.7%
Femenino	38	54.3%
Total	70	100.0%

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Pénfigo crónico benigno familiar

Sexo

n=70



Fuente: Laboratorio de Histopatología del C.D.P.

En cuanto la edad, se observó un rango de 2 a 72 años, con un promedio de 41.5± años. El 88.5% tenían una edad entre los 20 y 60 años. (cuadro y gráfica 3)

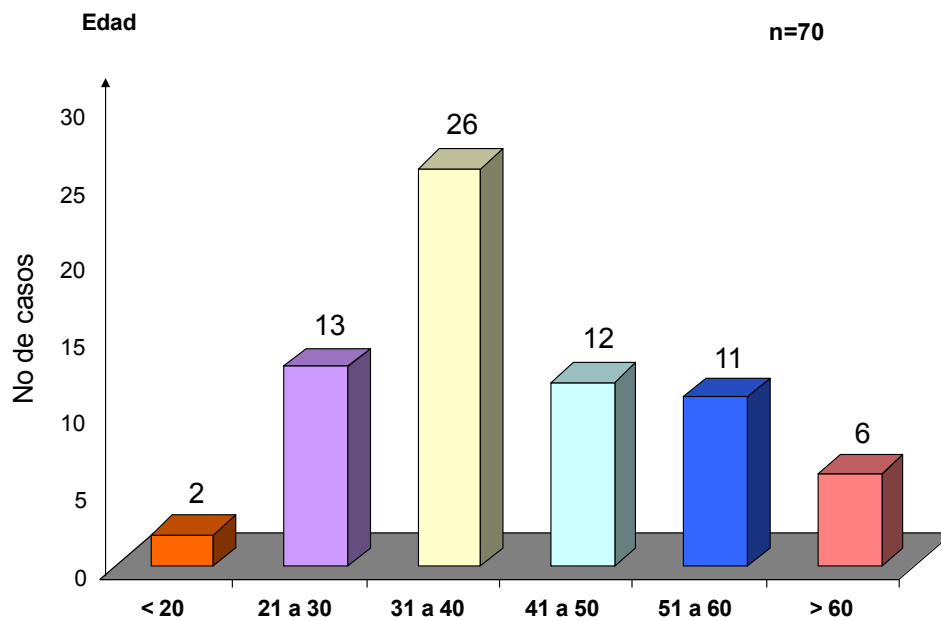
PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Edad

n=70

Edad	Casos	%
1 a 10	1	1.4%
11 a 20	1	1.4%
21 a 30	13	18.6%
31 a 40	26	37.1%
41 a 50	12	17.1%
51 a 60	11	15.7%
61 a 70	5	7.1%
> 70	1	1.4%
Total	70	100.0%

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR



Fuente: Laboratorio de Histopatología del C.D.P.

Características Clínicas

La topografía más encontrada de las lesiones en los pacientes con pénfigo crónico benigno familiar fueron axilas, ingles y cuello.

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

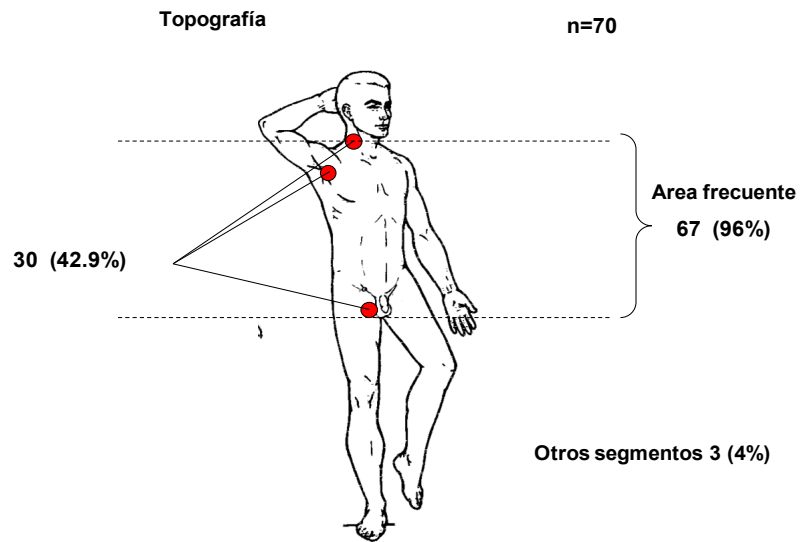
Topografía

n=70

Descripción	Casos	%
axilas - Ingles - cuello	23	32.8%
axilas -Ingles - cuello - región perineal	8	11.4%
Cuello	7	10.0%
Región perineal	6	8.5%
Ingles-surco mamario y abdomen	6	8.5%
Piel cabelluda - cuello- axilas - región perineal	6	8.5%
axilas - Ingles	5	7.1%
Axilas	4	5.7%
Cuello - axilas - pliegues anticubitales - región perineal	3	4.2%
Ingles	2	2.8%
Total	70	100%

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR



Fuente: Laboratorio de Histopatología del C.D.P.

En cuanto a la morfología, las lesiones que predominaron fueron eritema, fisuras y ulceración.

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Morfología

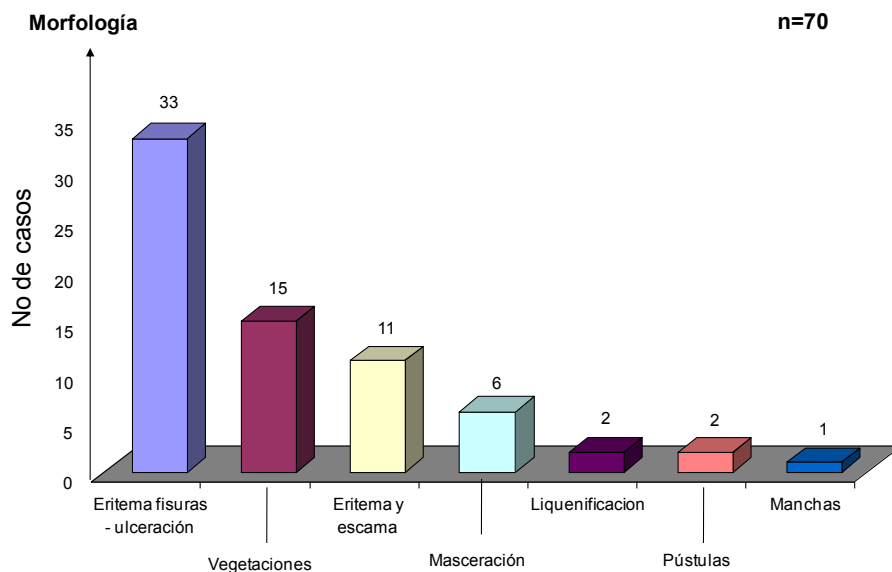
n=70

Morfología	Casos	%
Eritema fisuras - ulceración	33	47%
Vegetaciones	15	21%
Eritema y escama	11	16%
Maceración	6	9%
Liquenificación	2	3%
Pústulas	2	3%
Manchas	1	1%
Total	70	100%

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Penfigo crónico benigno familiar



Fuente: Laboratorio de Histopatología del C.D.P.

SINTOMAS.

-Prurito-, fue el síntoma que se presentó en la mayoría de los pacientes lo que corresponde al 28.57% (20 pacientes) y sólo el 2.14% (15 pacientes) fueron asintomáticos.

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Sintomatología=70

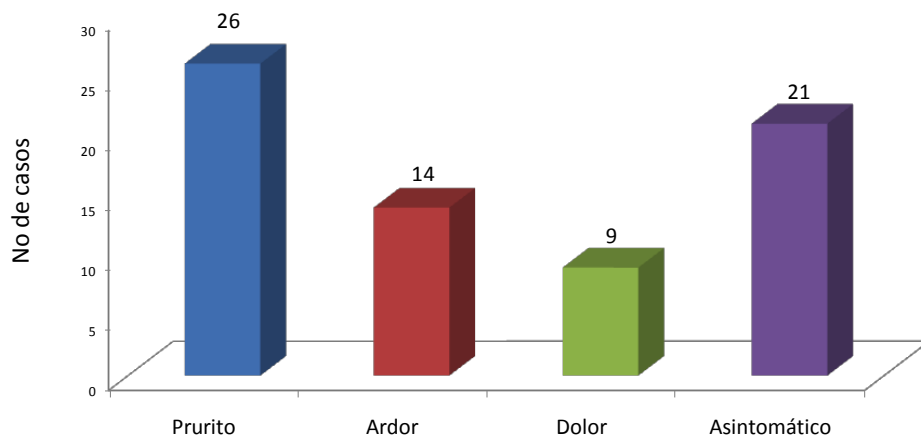
Síntomas	No. De Casos	%
Prurito	20	28.57%
Ardor	14	20%
Dolor	9	12.85%
Asintomático	15	21.42%
Total	70	100.0%

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Sintomatología

n=70



Fuente: Laboratorio de Histopatología del C.D.P.

La evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico histológico presentó un rango de tiempo entre 1 a 10 años. El periodo de tiempo más frecuente fue de los 3 a 4 años lo que constituyó el 44.3%

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Evolución

n=70

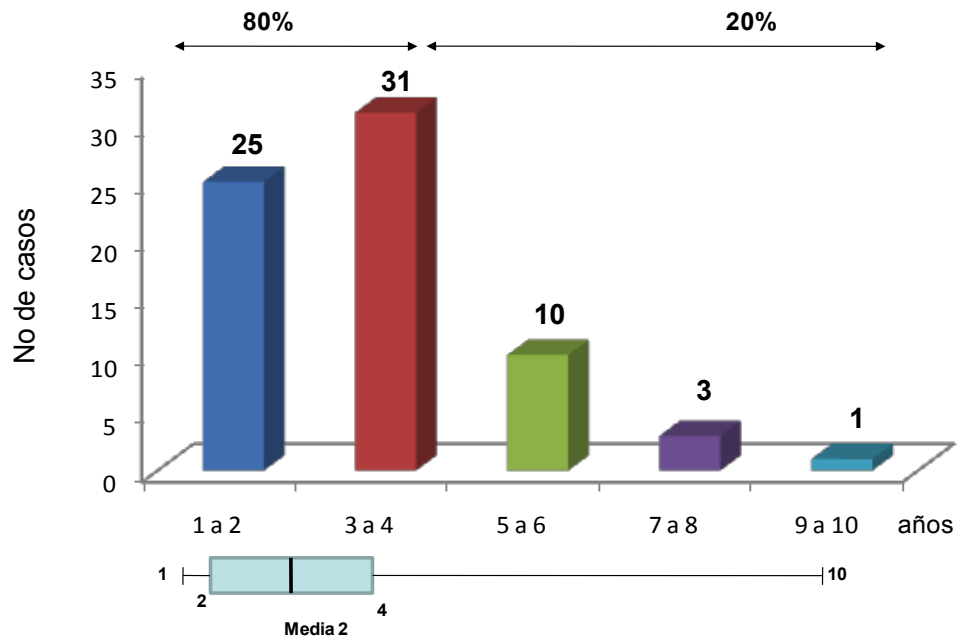
Evolución en años	Casos	%
1 a 2	25	35.7%
3 a 4	31	44.3%
5 a 6	10	14.3%
7 a 8	3	4.3%
9 a 10	1	1.4%
Total	70	100%

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Evolución

n=70



HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

Los hallazgos histológicos diagnósticos se presentaron en todas las biopsias, es importante hacer notar que las diferencias histológicas se presentan de acuerdo a la morfología observada.

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Histopatología

n=70

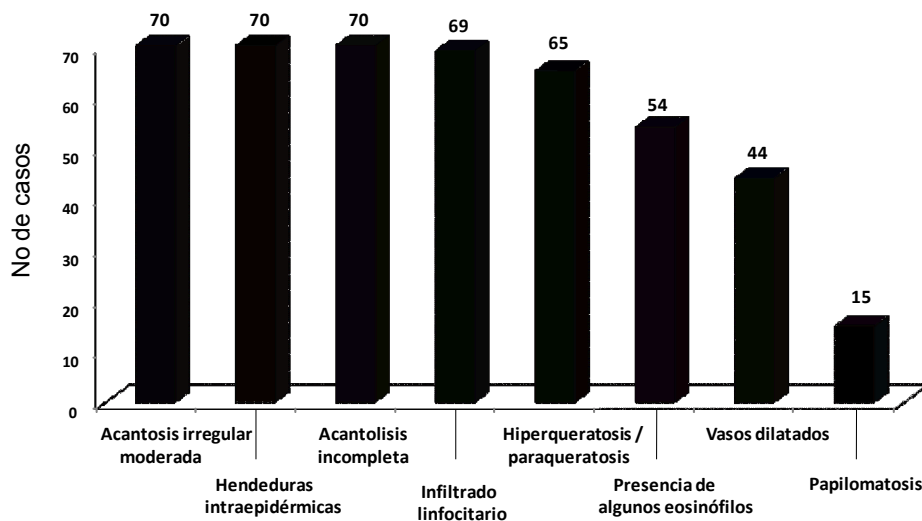
Hallazgos Histopatológicos	Casos n	Porcentaje %
Hiperqueratosis / paraqueratosis	65	92.85
Acantosis irregular moderada	70	100
Papilomatosis	15	21.42
Hendeduras intraepidérmicas	70	100
Acantolisis incompleta	70	100
Infiltrado linfocitario	69	98.57
Presencia de algunos eosinófilos	54	77.14
Vasos dilatados	44	62.85

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Hallazgos Histopatológicos

n=70



El diagnóstico de envío más frecuente fue Pénfigo Crónico Benigno Familiar y en segundo lugar tiña del cuerpo.

PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Diagnóstico de Envío

n=70

Diagnóstico de envío	Casos	%
PCBF	50	71.42%
Tiña de cuerpo	5	7.14%
Pénfigo vegetante	2	2.85%
Psoriasis	2	2.85%
Pénfigo vulgar	2	2.85%
Condilomas	1	1.42%
Papilomatosis Confluente	1	1.42%
Acantosis Nígricans	1	1.42%
Liquen plano	1	1.42%
Corticoestropeo	1	1.42%
Cromomicosis	1	1.42%
PustulosisSubcórnea	1	1.42%
Hidrosadenitis	1	1.42%
Enfermedad de Bowen	1	1.42%
Total	70	100%

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

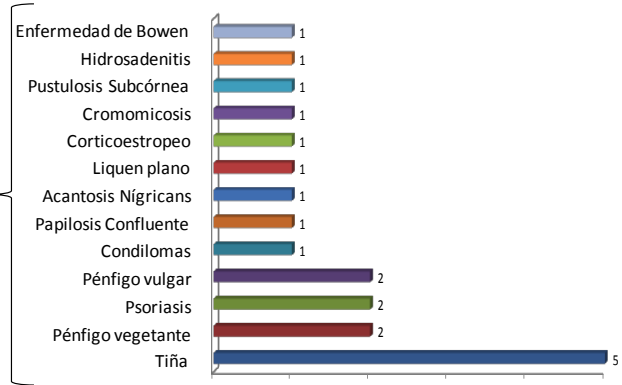
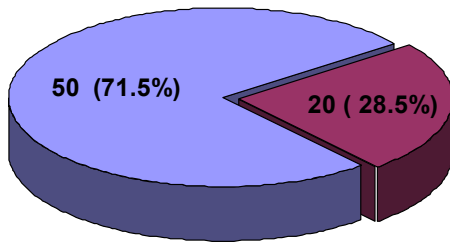
PÉNFIGO CRÓNICO BENIGNO FAMILIAR

Pénfigo crónico benigno familiar

n=70

Correlación clínico patológica

Pénfigo crónico benigno familiar



Otros Diagnósticos

Fuente: Laboratorio de Histopatología del C.D.P.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

A nivel mundial se describe al PCBF como una enfermedad poco frecuente y lo pudimos constatar, ya que en 55 años que abarca nuestro registro la frecuencia fue menor al 1%. Si bien se refiere que no hay diferencia en cuanto al sexo,⁶⁸ en nuestro grupo observamos predominio en mujeres, similar a lo que describe Besmausly en su estudio realizado en Túnez.⁶⁹

Al reunir 70 pacientes con el diagnóstico de PCBF, nuestro estudio se convierte en la serie de casos más grande descrito en un mismo Centro Dermatológico; seguido por el trabajo de Susan Burge quien realizó un estudio multicéntrico en el Reino Unido, donde describe las características clínicas, histológicas y el pronóstico de 58 pacientes con la enfermedad; sus descripciones al igual que la de otros autores que presentan sólo algunos casos no difieren con los resultados que nosotros observamos; la misma autora comenta que muchos casos presentan dificultad para el diagnóstico clínico; sin embargo la correlación clínico-patológica en nuestro grupo fue superior al 70%, hecho que cabe resaltar, dado que en ningún estudio predecesor se abordó este aspecto; al respecto podemos comentar que existe un adecuado conocimiento de la entidad en nuestro medio.

Para llegar al diagnóstico definitivo, en todos los casos fue necesario la realización de una biopsia de las lesiones; lo que reafirma la importancia del estudio histopatológico en todos los pacientes como parte esencial y clave para la confirmación del diagnóstico.

Bibliografía

- ¹Gougerot H, Allée P. Formes de transition entre la dermatite polymorphe douloureuse de Brocq-Düring et le pemphigus congénital familiarhéréditaire. Archives Dermatopsychiatriques et la Clinique de l'Hôpital Saint Louis 1933;5:255-6
- ²Hailey H, Hailey H. Familialbenignchronicpemphigus. ArchDermSyph 1939;39:679-685
- ³Pels IR, Goodman MH. Criteria for the histologicdiagnosis of keratosisfollicularis (Darier) ArchDermSyph 1939;39:438
- ⁴Hailey H, Hailey H. Familialbenignchronicpemphigus. ArchDermSyph 1939;39:679-685
- ⁵Ayres S, Anderson N. Recurrent herpetiform dermatitis repens. Arch DermSyph. 1939;40:402-413
- ⁶Becker SW, Obermayer ME. Benig familiar pemphigus.Casse presentation. Arch DermSyph. 1940;41:1170-1172.
- ⁷Franks AG, Traub EF. Familial benign chronic bullous dermatosis. Arch DermSyph. 1941;43:657-663
- ⁸Frank S, Rein C. Dyskeratoiddermatosis. Arch DermSyph. 1942;45:129-151.
- ⁹Pinkus H, Epstein S. Familial Benign chronic pemphigus. Arch DermSyph. 1946;43:657-663.
- ¹⁰Steffen C, Captain D. Was Henri Gougerot the first to describe "Hailey-Hailey Disease"? Am J Dermatopathology2003 25(3):256-59.
- ¹¹Pinol P, Mascaro JM, Rubio. Seborrheiceczematouserythroderma revealing Gougerot-Hailey-Hailey disease. AnnDermatolSyphiligr (París) 1968;75:414-5
- ¹²Palmer DD, Perry HO. Benign familial chronic pemphigus. Arch DermSyph. 1962;86:493-502.
- ¹³Ikeda S, Welsh EA, Peluso AM, Leyden W, Duvic M, Woodley DT & Epstein EH, Jr. Localization of the gene whose mutations underlie Hailey-Hailey disease to chromosome 3q. Hum Mol Genet (1994) 3: 1147-1150
- ¹⁴RichardG, Bernhard P Korge, Hailey-Hailey Disease Maps to a 5 cM Interval on Chromosome 3q21-q24. J Invest Dermatol 1995;105:357-360
- ¹⁵Szigeti R, Kellermayer R. Autosomal-Dominant Calcium ATPase Disorders. J invDermatol 2006;126:2370-2376.
- ¹⁶Gómez-Orbaneja J, Morales y Robledo-Castro. Pénfigobenigno familiar ActasDermosifilográfica 1963;2:43-48
- ¹⁷Benmously-Mlika R, Bchetnia M, Deghais S, Ben Brick S, Charfekkine C, et al. Hailey-Hailey disease in Tunisia. Int J of Dermatology 2010;49:396-401.
- ¹⁸Orguz O, Goker G, Ocakoglu O, et al. Conjunctival involvement in familial chronic benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). Int J Dermatol 1997;36:282-5
- ¹⁹Becker SW, Obermayer ME. Benign familiar pemphigus.Casse presentation. ArchDermSyph 1940;41:1170-72.
- ²⁰Cordero A, Kriner H, Madeo V. Pénfigo familiar benigno. Arch ArgDerm 1970;20:83-84
- ²¹Gottlieb S, Lutzner M. Hailey – Hailey disease. An electron microscopic study. J Invest Dermatol 1970;54:368-76
- ²²Hu Z, Bonifas JM, Beech J. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. Nat Genet. 2000;24:61-5
- ²³Brini M, Carafoli E. Calcium pumps in health and disease. PhysiolRev 2009; 89:1341-1378.

²⁴Fairclough RF, Dode L, et al. Effect of Hailey–Hailey Disease mutations on the function of a new variant of human secretory pathway Ca²⁺/Mn²⁺-ATPase (hSPCA1). *J BiolChem* 2003 278:24721–24730.

²⁵Fairclough RF, Lorne L, et al. Hailey–Hailey Disease: Identification of Novel Mutations in ATP2C1 and Effect of Missense Mutation A528P on Protein Expression Levels. *J Invest Dermatol* 2004;123:67–71

²⁶Van-Khue Ton VK, Rao R. Functional Expression in Yeast of the Human Secretory Pathway Ca²⁺, Mn²⁺-ATPase Defective in Hailey-Hailey Disease. *JBC* 2002;277:6422–6427.

²⁷Kellermayer R. Hailey–Hailey disease as an orthodisease of PMR1 deficiency in *Saccharomyces cerevisiae*. *FBS Lett* 2005;10:2021–2025.

²⁸Leinonen P, Hägg P, Peltonen S, Jouhilahti E, Melkkoj, et. Al. Reevaluation of the normal epidermal calcium gradient, and analysis of calcium levels and ATP receptors in Hailey-Hailey and Darier Epidermis. *J Invest Dermatol* 2009;129(6):1379–87.

²⁹Ton, VK, Mandal, D, et al. Functional expression in yeast of the human secretory pathway Ca(2+), Mn(2+)-ATPase defective in Hailey–Hailey disease. *J BiolChem* 2002 277:6422–6427

³⁰Kellermayer, R, Aiello, DP, Miseta, A, Bedwell, DM: Extracellular Ca(2+) sensing contributes to excess Ca(2+) accumulation and vacuolar fragmentation in a *pmr1*Delta mutant of *S. cerevisiae*. *J Cell Sci* 2003 116:1637–1646,

³¹Aberg KM, Racz E. Involucrin Expression Is Decreased in Hailey–Hailey Keratinocytes Owing to Increased Involucrin mRNA Degradation. *J Invest Dermatol* 2007;127:1973–1979.

³²Aronchik I, Behne MJ, et al. Actin reorganization is abnormal and cellular ATP is decreased in Hailey–Hailey keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003;121:681–687.

³³Van-Khue Ton VK, Rao R. Functional Expression in Yeast of the Human Secretory Pathway Ca²⁺, Mn²⁺-ATPase Defective in Hailey-Hailey Disease. *JBC* 2002;277:6422–6427.

³⁴Vakilzadeh F, Kolde G. Relapsing linear acantholyticdermatosis. *Br J Dermatol* 1985;112:349–51.

³⁵Konig A, Horster S, Vakilzadeh F, Happie R. Type 2 segmental manifestation of Hailey-Hailey disease: poor therapeutic response to dermabrasion is due to evera involvement of adnexal structures. *Eur J Dermatol* 2000;10:265–8

³⁶Orguz O, Goker G, Ocakoglu O, et al. Conjunctival involvement in familial chronic benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *Int J Dermatol* 1997;36:282–5

³⁷Wieselthier JS, Pincus SH. Hailey-Hailey disease of the vulva. *Arch Dermatol*. 1993;129:1344–5.

³⁸De Peña J, Navarrete G, Márquez E. Pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey – Hailey). Presentación de un caso. *Rev. CDP* 2007;16(3):163–169.

³⁹Mascaró J. M.: Dermatitis esencialmente ampollasas. *Praxis Médica*. Ediciones técnicas, México, D.F., 1975. Tomo XI, pp. 11. 160 (7-8)

⁴⁰Bel B, Jeudy G, Vabres P. Dermoscopy of longitudinal leukonychia in Hailey-Hailey disease.

⁴¹

⁴²Selim M, Hoang M. A Histologic review of vulvar inflammatory dermatoses and intraepithelialneoplasm. *DermatolClin* 2010;28:649–667.

⁴³Navarrete G, Novales J. PénfigocrónicoBenigno Familiar. *Derm Rev Mex* 1988;32(3):95–100.

- ⁴⁴Selim MA, Hoang MP. A Histological Review of vulvar inflammatory dermatoses and intraepithelial neoplasm. *DermatolClin* 2010;28:649-667.
- ⁴⁵Mckee P. Acantholytic dermatoses with dyskeratosis. Hailey-Hailey disease. In.: Mckee P, Calonje E, Granter S. *Pathology of the Skin. Volume I Third Edition.* Elsevier Mosby 2005 pp:156-158
- ⁴⁶Schlosser B. Contact Dermatitis of the vulva. *DermatolClin* 2010;28:697-706.
- ⁴⁷Kirtschig G, Effendy I, Happle R. Leukonychia longitudinalis as the primary symptom of Hailey-Hailey disease. *Hautarzt* 1992;43:451-2
- ⁴⁸Lever W. Pénfigo familiar benigno. Enfermedades congénitas. En.: Lever W. *Histopatología de la piel.* 8ª Edición. Intermédicapp 125-126.
- ⁴⁹Rueda X, Amaya A. Enfermedad de Hailey Hailey. *Rev Asoc Col Dermatol* 2008;16:38-39
- ⁵⁰Bell HK, Farrar CV, Curley RK. Papular acantholytic dyskeratosis of the vulva. *Clin Exp Derma* 2001;26:386-388.
- ⁵¹Sáenz AM, Cirocco A, Avendaño M, González F, Sordi JR. Papular Acantholytic Dyskeratosis de la vulva. *Pediatric Dermatology* 2005;22(3):237-239.
- ⁵²Burge SM. Hailey – Hailey disease: The clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992;126:275-32.
- ⁵³Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montavo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg.* 2000;26:371-4.
- ⁵⁴Jane W, Van der Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey-Hailey disease. *J Dermatol Treatment* 2008;19:251-254.
- ⁵⁵ Topical Tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 2003;139:1401-1402.
- ⁵⁶Laffitte E, Panizzon R. Is Topical tacrolimus really an effective therapy for Hailey-Hailey disease? *Arch Dermatol* 2004;40(10):1982.
- ⁵⁷Nanda A, Khawaja F, Harbi R, Nanda M, Dvorak R, Alsaleh Q. Benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease) responsive to low dose cyclosporine. *Ind J Dermatol Veneorol Leprol* 2010;76(4):422-4.
- ⁵⁸Berth-Jones J, Smith S, Graham-Braun R. Benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease) responds to cyclosporine. *ClinExpDermatol.* 1995;20:70-2
- ⁵⁹Jitsukawa K, Ring J, Weyer U, Kimming W, Radloff H. Topical cyclosporines in chronic benign familial pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:625-6
- ⁶⁰Menz P, Jackson I, Connolly S. Surgical control of Hailey-Hailey disease. *Br J Plast Surg* 1987;40:557-61
- ⁶¹Hamm H, Metz D, Brocker EB. Hailey-Hailey disease. Eradication by dermabrasion. *Arch Dermatol.* 1994;130:1143-9
- ⁶²Christian MM. Treatment of Hailey-Hailey disease using short pulsed and short dwell time carbon dioxide lasers. *Dermatol Surg.* 1999;25:661-3
- ⁶³Fisher G, Geronemus R. Improvement of familial Benign Pemphigus after treatment with pulsed –Dye laser: A case report. *Dermatol Surgery* 2006;32(7):966-968.
- ⁶⁴Fernández M, Marquet A, Harto A, Pérez-García B, Arrázola J, Jaén P. Experiencia with photodynamic therapy in Hailey-Hailey disease. *J Dermatol Treat* 2008;19:288-290.
- ⁶⁵Cockayne SE, Rassl DM, Thomas SE. Squamous cell carcinoma arising in Hailey-Hailey disease of the vulva. *Br J Dermatol* 2000;142:540-2
- ⁶⁶Felbert V, Hampl M, Talhari C, Engers R, Megahed M. Squamous cell carcinoma arising from a localized vulval lesion of Hailey-Hailey disease after tacrolimus therapy. *Am J Obst Gynecol* 2010;e5-e7.
- ⁶⁷Ley General de Salud. Febrero 1984. *Diario Oficial de la Federación.* Última reforma 16/01/12.
- ⁶⁸Navarrete G, Novales J. Pénfigo crónico Benigno Familiar. *Derm Rev Mex* 1988;32(3):95-100.
- ⁶⁹Benmously-Mlika R, Bchetnia M, Deghais S, Ben Brick S, Charfekkine C, et al. Hailey-Hailey disease in Tunisia. *Int J of Dermatology* 2010;49:396-99